动 物 学 研 究 2006, Feb. 27 (1): 54 - 62 CN 53 - 1040/Q ISSN 0254 - 5853
Zoological Research

多巴胺 D2 受体拮抗剂、激动剂对 SD 大鼠条件化位置偏好的影响

余化霖[1,*], 叶雯睿[2], 马以骝[1], 王廷华[1], 冯忠堂[1], 陈　晔[1]
(1. 昆明医学院 第一附属医院神经外科, 云南 昆明 650032; 2. 云南大学 生命科学院, 云南 昆明 650091)

摘要: 通过慢性吗啡处理方式建立起 SD 大鼠吗啡依赖的条件化位置偏好 (CPP) 模型, 用行为学手段研究多巴胺 (DA) D2 受体拮抗剂及激动剂对 SD 大鼠 CPP 的影响, 探讨眶额叶 DAD2 受体在阿片精神依赖中的作用。通过腹腔注射吗啡同环境因素相结合, 建立大鼠吗啡依赖的 CPP 模型; 采用局部脑内微量注射法向额叶注射 DAD2 受体拮抗剂或激动剂或盐水 (对照组), 以得到 SD 大鼠在戒断期间的 CPP 的时间数据。CPP 显示 DAD2 受体拮抗剂组与对照组相比, 从戒断第 2 天起, 前者表现出更明显的 CPP 增加现象, 差异显著 ($P < 0.05$)。而 DAD2 受体激动剂组与对照组相比无显著差异 ($P > 0.05$)。采用腹腔小剂量注射吗啡, 成功地建立了吗啡依赖 SD 大鼠的 CPP 模型; 眶额叶微量注射 DAD2 受体拮抗剂增加了 CPP 时间, 提示眶额叶多巴胺系统在吗啡依赖的过程中有着较为重要的作用; 也提示了对于已经成瘾的动物, 损伤其眶额叶, 会使药物渴求增强。因而提示对于药物依赖患者进行手术干预治疗要极其慎重。

关键词: 吗啡; 条件化位置偏好; 药物依赖; 眶额叶; 渴求; 多巴胺
中图分类号: R915; Q423　**文献标识码:** A　**文章编号:** 0254 - 5853 (2006) 01 - 0054 - 09

Correlation Between Dopamine D2 Receptor in the Orbital Frontal Cortex in Rat and the Processing of Morphine Dependence

YU Hua-lin[1,*], YE Wen-rui[2], MA Yi-liu[1], WANG Ting-hua[1], FENG Zhong-tang[1], CHEN Ye[1]
(1. Department of Neurosurgery, First Hospital of Kunming Medical College, Kunming, Yunnan 650031, *China;*
2. College of Life Science, Yunnan University, Kunming, Yunnan 650091, *China)*

Abstract: With conditional place preference (CPP) of morphine dependent rats, the study focus on the effects of the DAD2 receptor in the orbital frontal cortex (OFC) in rat associated with the processing of opioid dependence. CPP models of morphine dependent rats were established by intraperintoneal injection and combined with environmental stimulation. Rats were devided into three groups received Quinpirole or Raclopride injection (agonist or antagonist of the DAD2 receptor) in OFC by a minim-injector after the last conditioning session and CPP was assessed by the time spent in the morphine-associated environment after conditioning. All dates were analysed by statistical method. The time in drug place of Raclopride intervene group showed respectively significantly longer than the control group in the 2nd withdrawal day ($P < 0.05$), however the time of Quinpirole intervene group didn't show significant difference compared with control group ($P > 0.05$). The results indicated that: (1) CPP models of morphine dependent rats were established successfully by intraperintoneal injection with the proper dosage with the reference of many related papers; (2) The DA system in OFC plays an important role in the procession of morphine dependence; (3) The damnification in orbital frontal cortex of animals who addicted in drugs will increase their drugs craving behavior. Clinically, it might indicate that we must cautiously operate intervention to the patients of drug addiction.

Key words: Morphine; Conditional place preference; Drug dependence/addiction; Orbital frontal cortex; Craving; Dopamine

---

* 收稿日期: 2005 - 04 - 07; 接受日期: 2005 - 11 - 21
* 通讯作者 (Corresponding author), E-mail: yuh1308@126.net

脑内多巴胺（DA）递质和成瘾有着密切的关系，摄入成瘾药物如可卡因、吗啡等均可导致脑内 DA 分泌增加，进而产生欣快感。在脑内，DA 受体分布并不是均匀的，一般来讲，从枕部到额部，DA 受体的密度有逐渐增加的趋势（Goldman-Rakic，1987）。以往关于成瘾脑机制的研究多集中在关于杏仁核、伏隔核等脑结构上，但近年来，越来越多的实验证明前额叶特别是眶额叶（orbital frontal cortex，OFC）与成瘾有着密切的联系。一些研究表明：向眶额叶注射可卡因也可促使大鼠反复压杆（Silva et al，1991）。而且，眶额叶还与中脑腹侧被盖（VTA）和伏隔核（NAC）有着密切的联系，通过阻断中脑腹侧被盖可以减弱内侧前额叶的脑刺激奖赏效应（Nelson，1995）。反过来眶额叶又具有反向调制作用。观察表明：成瘾药物主要通过伏隔核和额叶皮质内的多巴胺系统发挥成瘾效用（Wise & Bozarth，1987；Koob，1992；Robinson & Berridge，1993；Schmidt et al，1992；Wise，1996）。眶额叶 DA 系统可能在其中扮演重要的角色，如 VTA 有大量多巴胺能神经纤维直接投射到眶额叶（Oades & Halliday，1987；Koob & Bloom，1988），可卡因注入眶额叶可增加伏隔核的多巴胺含量（Wichelgren，1997）。进一步的研究认为，眶额叶主要参与了药物成瘾强化效应的过程。有试验认为该过程是药物成瘾强化效应靶核的 NAC 发出神经纤维，并经由丘脑背内侧核投射到眶额叶而形成；而眶额叶同时也有大量纤维投射到伏隔核，从而参与了药物成瘾强化效应的过程（Ray & Price，1993）。另外，眶额叶皮质与边缘脑区相互的、复杂的纤维联系使其不仅仅是成瘾药物作用的一个靶区，而更重要的是眶额叶能够整合来自边缘脑区的信息并能调节这些脑区对成瘾药物作用的反应（Volkow et al，1992）。大量的实验结果证明眶额叶直接涉及药物成瘾过程。

在吗啡成瘾后，若突然停止吗啡，则会产生强烈的药物渴求，这种药物渴求可分为生理性的和心理性的。一些研究指出，在心理渴求时，全脑给予 N－甲基－D－天门冬氨酸拮抗剂，如氯胺酮，或者多巴胺 D2（DAD2）受体激动剂可以减缓心理渴求的程度。反之，若给予 DAD2 受体拮抗剂，可强化心理渴求的程度，因为全脑给药的作用途径是复杂的。目前尚不知道相关脑结构在其中的作用，尤其是眶额叶，因为它处于一个地位较高的调节者的位置，其中的 DA 受体可能起着一个正向调节的作用，也可能起着一个负向调节的作用，也就是说目前还不知道在药物渴求中，眶额叶扮演什么角色。眶额叶的 DA 神经元对渴求究竟是起到促进作用还是抑制作用？

在成瘾研究中，条件化位置偏好（CPP）为检测渴求程度常使用的方法。情感性（affective）刺激，如奖赏或惩罚，可以诱导机体产生趋向或避开刺激的行为；如果该情感性刺激与中性环境刺激相结合，则可以使得中性环境刺激获得与情感性刺激相似的能力，即也能诱导机体产生趋向或避开刺激的行为反应。因此，将某种药物的作用与环境条件相结合以后，则可以通过动物对该环境条件的行为反应来判断该药物的奖赏。如果动物表现出趋向于该环境条件的行为反应，则为条件化位置偏好，表明药物具有奖赏效应，上述即为 CPP 方法（Contarino et al，1997）。在该方法中，药物起着非条件化刺激的作用，而中性的环境条件与药物作用结合后就转化为条件化刺激。

在本研究中，我们设计在大鼠吗啡成瘾后，终止吗啡给予，通过眶额叶脑内微量注射 DA 激动剂或是拮抗剂，观察动物对药物渴求的程度，借此来考察眶额叶在心理渴求中的作用，为运用神经外科手术的方法治疗药物依赖者的心理渴求探索理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性 SD 大鼠（购自昆明医学院）30 只，体重为 200～250 g。SD 大鼠饲养室温度控制在 22 ℃左右，湿度适中，光照/黑暗 12 h 交替进行（光照从早上 8：00 到晚上 8：00）。定时定量供给食物和水。所有的实验程序符合美国 NIH（National Institutes of Health）有关动物保护和利用的条例。

1.2 CPP 装置

CPP 装置是由两个同样尺寸（45 cm × 45 cm × 30 cm）的木制箱和一个位于前中间的过渡箱（45 cm × 22.5 cm × 30 cm）构成。两个木制箱四周壁分别贴灰白色相间直条（白箱）和灰白色相间横条（黑箱）的装饰纸，而白箱底部铺设光滑的玻璃，黑箱底部铺设粗糙的纤维地板；过渡箱（贴白色

纸）与木制箱之间安装了可以开关的闸门。经过实际的检测证明：由于大鼠喜欢呆在较黑暗，地板较粗糙的箱子里，所以在给与吗啡前，在仔细调整了白箱和黑箱的亮度及地板的粗糙程度后，使得所有动物对两个箱子无特殊偏好，给药前均未显示出CPP。表明这两个箱子是平衡的，动物没有显示出偏好（具体见图 1）。

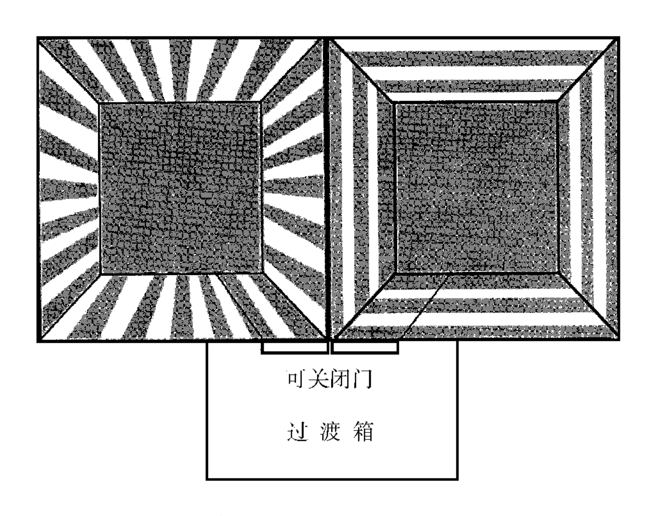


图 1 条件化位置偏好（CPP）装置（Carr & White，1983）
Fig. 1 Equipments of conditional place preference（Carr & White，1983）

1.3 外科手术和微量注射

所有实验动物均要在实验前进行同样的外科手术，其目的是为眶额叶药物和生理盐水的微量注射作准备。手术前用戊巴比妥钠（40 mg/kg，腹腔注射）麻醉大鼠。通过立体定位仪准确定位眶额叶的位置，眶额叶的坐标参照 Paxinos & Watson（1986）定位。具体方法：从人字缝往前（anteroposterior，AP）3.7 mm，中轴左右旁开（mediolateral，ML）2.4 mm，头骨以下（dorsoventral，relative to bregma）4.6 mm。剪开头颅上方皮，分别在两个大脑半球眶额叶部位的头盖骨上用外科手术电钻各钻一小孔，以预先埋置注射导管。注射导管的直径为 0.8 mm，长 8.5 mm。在预埋注射导管的时候，导管底端距离药物的注射部位尚差 1.0 mm，因而导管实际插入深度为 3.6 mm。为防止注射导管堵塞，导管内插入一根长度、大小适中的不锈钢针。另外在头盖骨上的不同位置上再分别钻 3 个小孔，并拧上小型螺丝钉加以固定，之后，用牙托水泥固定注射导管。术后大鼠恢复一周再进行实验。

药物微量注射前，用乙醚将大鼠轻度麻醉。两侧眶额叶药物的微量注射使用 0.5 μL 容积的微量注射器。所选用的剂量（0.5 μL/side），主要是导致心理成瘾。我们前期研究和他人的研究也曾证明这个剂量不会导致明显生理戒断症状，所以在此研究中，我们没有进行生理戒断症状的观察。微量注射器针头插入注射导管并向下伸出 1.0 mm，以保证药物能准确地到达眶额叶 4.6 mm 位置。注射时间持续 1 min，注射后停留 1 min，以保证药物完全进入眶额叶皮层。注射完毕，待注射针头拔出后再将不锈钢针插入注射导管。在整个实验结束后，用组织学方法检验药物微量注射的部位是否准确。如果注射部位不准确，那么这些动物的实验数据将在最终的数据统计中予以排除。注射部位如图 2。

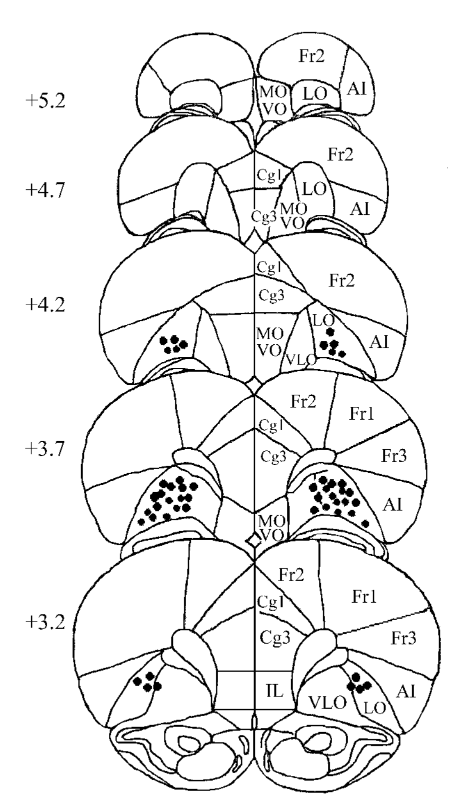


图 2 微量注射药物的位置（Paxinos & Watson，1986）
Fig. 2 Position of intraperintoneal injection（Paxinos & Watson，1986）

1.4 行为训练和给药

本实验共分 3 个组，每组 10 只 SD 大鼠，分别是：（1）吗啡/D2 拮抗剂组（即在吗啡诱导条件化之后的戒断期于眶额叶微量注射 D2 拮抗剂）；（2）吗啡/D 激动剂组（即在吗啡诱导的条件化之后的戒断期于眶额叶微量注射 D2 激动剂）；（3）吗啡/盐水组(即在吗啡诱导的条件化之后的戒断期于眶

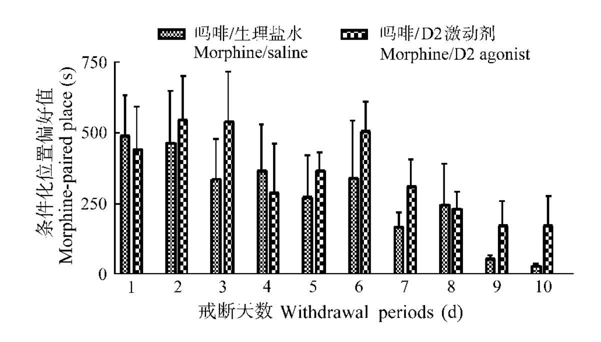


图 3　戒断期间在眶额叶分别微量注射生理盐水和 D2 激动剂后的 CPP 值

Fig. 3　CPP value in the condition of injecting saline/D2 agonist in the OFC during withdrawal periods

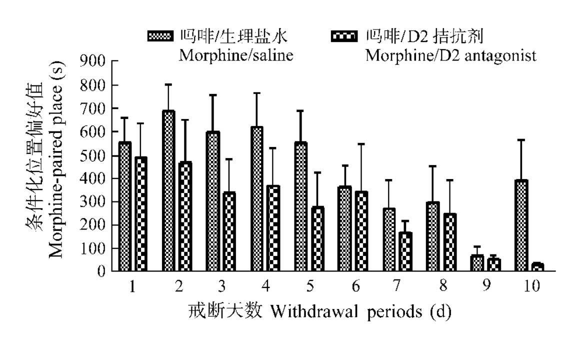


图 4　戒断期间在眶额叶分别微量注射生理盐水和 D2 拮抗剂后的 CPP 值

Fig. 4　CPP value in the condition of injecting saline/D2 antagonist in the OFC during withdrawal periods

* $P < 0.05$ 请在图中两者有显著差异处加“＊”。

额叶微量注射盐水，为对照组）；整个实验过程分为 3 步：（1）适应期（第 1 天—第 2 天）；（2）条件化期（第 3 天—第 14 天）；（3）位置偏好测试期（第 15 天—第 24 天）。

1.4.1　适应期　术后恢复良好的 3 组动物，分别独自放置在不同的 CPP 箱进行适应；在适应期间，过渡箱通向两侧的闸门是打开的，将大鼠放在中间的过渡箱，让其对整个 CPP 箱的环境进行充分探究，以适应和熟悉环境，避免因紧张而产生异常行为，影响后续的实验结果；适应时间为一天一次，每次 15 min，并把动物在不同箱所停留的时间分别记录下来，以此来检验动物对 CPP 装置是否有固有的位置偏好，在这一环节中，淘汰那些有严重位置偏好的动物。

1.4.2　条件化期　吗啡诱导的条件化为期 12 天，每天的条件化时间也分为上午和下午两个时间段（各 50 min），并相隔 6 h，在不同的时间段内，同一动物分别交替进行吗啡和生理盐水的腹腔注射以到达条件化的平衡。具体地说，将每组动物分成两半，其中一半于上午进行吗啡诱导的条件化：分别给动物腹腔注射吗啡（10 mg/kg），并放置在相应的条件化箱（白箱）中 50 min（在此期间各闸门是关闭的）；而在相隔 6 h 的下午时间段内，这一部分动物分别腹腔注射同量生理盐水，并放置在另外一个对应的条件化箱（黑箱）50 min；另外一半动物于上午的时间段腹腔注射生理盐水并放置在相应的黑箱 50 min，下午的时间段腹腔注射吗啡再放置在相应的条件化箱中（白箱）50 min。

1.4.3　位置偏好测试期（第 15 天—第 24 天）位置偏好测试是在条件化过程结束后大约 24 h（即第 15 天）开始的。进行位置偏好测试的时间段要与吗啡条件化的时间相适应，即原来在上午时间段进行吗啡条件化的动物，也要在上午相应的时间段进行位置偏好的检测；同样地，原来在下午时间段注射吗啡的动物就在下午相应的时间段进行位置偏好的测试；每组动物在位置偏好检测前 20 min 进行眶额叶的微量注射，即分别对（1）吗啡/D2 拮抗剂组；（2）吗啡/D2 激动剂组；（3）吗啡/盐水组动物的眶额叶微量注射D2拮抗剂[5 μg/(0.5 μL·side)]、D2 激动剂[0.9 μg/(0.5 μL·side)]和盐水(0.5 μL/side)。其中 D2 拮抗剂、D2 激动剂的剂量分别参考 See et al(2001)、Beyer & Steketee(2000)的报道;之后立即进行位置偏好的测试。其测试过程如下：将大鼠分别放置在原来条件化处理时所用的过渡箱中，并把过渡箱的门打开，以便让其自由选择出入白箱或黑箱。偏好测试持续 900 s。分别记录大鼠在每个箱内停留的时间。大鼠的位置确定是以其头和前肢的位置为标准。偏好测试的目的是测量大鼠停留在白箱（与吗啡条件化相关联的）和黑箱（与生理盐水相关联的）的时间，并比较不同组的大鼠停留在白箱的时间差异。具体的试验动物分组、数量及实验流程如表 1 所示。

1.5　实验药物

实验中所用的盐水吗啡由沈阳第一制药厂制造，D2 激动剂［（±）-Quinpirole dihydrochloride，二盐酸喹吡罗］、D2 拮抗剂［s（－）-Raclopride（+）-tartrate salt，酒石酸雷氯必利］购于 sigma 公司。除吗啡之外的其他药物均是在注射前溶解于 0.9%生理盐水中再配制成所需要浓度。

1.6　数据统计分析

表 1 实验动物分组、数量及流程图

Tab. 1 Animals, flow chart of the experiment

实验组 Experimental group	动物数 Animal number	适应 Adaptation （第 1 天—第 2 天） （s/d）	条件化 Conditioning （第 3 天—第 14 天）	眶额叶微量注射 PFC intraperintoneal injection （第 15 天—第 24 天） （μL/side）	CPP 检测 CPP detection （第 15 天—第 24 天） （s/d）
吗啡/生理盐水 Morphine/saline	8	900	吗啡 + 盐水	0.5（生理盐水）	900
吗啡/D2 拮抗剂 Morphine/D2 antagonist	10	900	吗啡 + 盐水	0.5（D2 拮抗剂）	900
吗啡/D2 激动剂 Morphine/D2 agonist	8	900	吗啡 + 盐水	0.5（D2 激动剂）	900

大鼠在适应期于白箱、黑箱所停留的平均时间仅为数十秒。以此实验数据作参考，确定大鼠在白箱的停留时间作为位置偏好测试的分数。组间差异采用 SPSS One-way ANOVA 检验，$P < 0.05$ 表示有显著差异，$P < 0.01$ 表示有极显著差异。使用 SPSS 10.0 软件进行数据分析。

2 结 果

共在 26 只（中途死亡的被除外）SD 大鼠（药物组 2 个，对照组 1 个）上进行了手术和观察。在给与吗啡 12 d 后，同给药前相比，所有动物均显示出和吗啡相关的位置偏好，在测试期间，动物呆在白箱里的时间明显高于呆在黑箱里的时间。

注射位置验证：经组织学检查，所有微量注射药物的位置都位于我们希望的眶额叶目标位置。在所有微量注射的动物脑中，未见一例有给药部位脑组织感染现象。

2.1 DAD2 受体激动剂对 CPP 的影响

吗啡戒断后与对照组（脑内微量注射生理盐水）相比，眶额叶微量注射 DAD2 受体激动剂的大鼠，在头一周内，CPP 并没有明显区别；但在戒断后第 9 ~ 10 天，CPP 消退的程度低于对照组。但统计检验结果表明，总体上眶额叶微量注射 DAD2 激动剂对 CPP 无显著影响。表 2—3 为 3 组实验大鼠在各吗啡戒断后的 10 d 中，每天单个大鼠在白箱内停留的具体时间。

2.2 DAD2 受体拮抗剂对 CPP 的影响

与激动剂不同，在吗啡戒断后，眶额叶内微量注射 DAD2 拮抗剂，大鼠显示出比对照组更强的 CPP，从戒断的第 2 天开始至第 5 天，药物组都显示出明显地 CPP 增加现象，在第 10 天，对照组的 CPP 全部消退，但药物组的 CPP 依然很强烈。

表 2 吗啡/盐水组随戒断天数变化的 CPP 值

Tab. 2 CPP value during withdrawal periods in morphine/saline groups

大鼠编号 Rat number	戒断 第 1 天 1st day	戒断 第 2 天 2nd day	戒断 第 3 天 3rd day	戒断 第 4 天 4th day	戒断 第 5 天 5th day	戒断 第 6 天 6th day	戒断 第 7 天 7th day	戒断 第 8 天 8th day	戒断 第 9 天 9th day	戒断 第 10 天 10th day
1	687	70	48	452	495	400	144	137	93	43
2	615	840	689	620	222	477	173	810	38	24
3	40	240	350	360	290	27	136	173	35	16
4	67	160	455	320	370	240	320	325	60	39
5	705	802	679	640	500	110	41	51	18	21
6	670	620	148	422	400	791	342	54	82	35
7	470	451	400	470	377	341	200	239	50	23
8	670	530	60	189	60	344	30	170	54	30

表 3　吗啡/DAD2 激动剂组随戒断天数变化的 CPP 值

Tab. 3　CPP value during withdrawal periods in morphine/D2 agonist groups

大鼠编号 Rat number	戒断第 1 天 1st day	戒断第 2 天 2nd day	戒断第 3 天 3rd day	戒断第 4 天 4th day	戒断第 5 天 5th day	戒断第 6 天 6th day	戒断第 7 天 7th day	戒断第 8 天 8th day	戒断第 9 天 9th day	戒断第 10 天 10th day
1	670	768	240	860	657	762	504	66	25	449
2	601	869	892	890	853	256	174	751	88	896
3	840	869	845	889	606	224	30	90	10	102
4	221	144	152	220	156	110	28	46	0	0
5	708	744	802	700	890	421	754	0	261	0
6	280	739	842	360	150	398	118	812	0	880
7	500	600	570	519	500	300	200	200	46	400
8	601	772	610	612	600	420	331	390	81	363
9	450	500	480	500	450	261	200	192	43	187
10	652	869	512	620	650	458	321	391	79	560

表 4　吗啡/DAD2 拮抗剂组随戒断天数变化的 CPP 值

Tab. 4　CPP value during withdrawal periods in morphine/D2 antagonist groups

大鼠编号 Rat number	戒断第 1 天 1st day	戒断第 2 天 2nd day	戒断第 3 天 3rd day	戒断第 4 天 4th day	戒断第 5 天 5th day	戒断第 6 天 6th day	戒断第 7 天 7th day	戒断第 8 天 8th day	戒断第 9 天 9th day	戒断第 10 天 10th day
1	84	817	870	200	265	304	208	132	72	70
2	650	841	775	56	84	888	38	35	24	391
3	0	0	17	161	545	170	201	334	174	45
4	740	568	290	675	237	414	714	279	370	0
5	79	58	0	0	13	70	49	0	0	0
6	791	806	836	823	552	761	840	563	111	105
7	754	734	977	0	764	725	7	182	352	490
8	441	551	529	360	470	700	400	332	269	263

3　讨　论

近年来，越来越多的实验关注前额叶，特别是眶额叶与成瘾之间的联系。应用 PET（position emission tomography）研究戒断时，发现眶额叶皮质和纹状体的代谢率与对照组相比显著升高（Volkow et al，1991）。眶额叶的代谢率与渴望强度显著相关，代谢率越高其渴望强度越高。戒断后期一些脑叶（包括眶额叶和扣带前回）代谢率显著下降（Volkow et al，1996），并持续 3—4 月。这些表现证明了前额叶及纹状体丘脑眶额环路与成瘾存在联系，并与前额叶的解剖和功能密不可分。

首先，前额叶是犒赏环路中很重要的一个组成部分，眶额叶皮质与涉及药物强化反应的多个脑区有解剖学联系。伏隔核（被认为是药物强化反应的靶点）（Koob & Bloom，1988；Pontieri et al，1996）经丘脑背内侧核向眶额叶发出纤维投射（Ray & Price，1993）；反过来，眶额叶向伏隔核发出密集的纤维投射（Haber et al，1995）。眶额叶还接受腹侧被盖区的多巴胺细胞的直接投射（Oades & Halliday，1987），这些多巴胺核团又与药物强化反应有关（Kiyatkin et al，1993）。另外，眶额叶还接受涉及药物强化反应的边缘系统（如：杏仁核、扣带回核海马）的直接和间接（经丘脑）投射（Mohammad & Elaheh，1999；Carmichael & Price，1995）。这使得眶额叶不仅成为滥用药物的直接靶点，而且是整合各个边缘结构信息的区域，并且由于它的往返联系，使之成为在边缘系统调节自给药反应时的更高级别的调节区域。

其次，前额叶与多巴胺系统有密切的关系，研

究发现，戒断期间眶额叶皮质的 DAD2 受体的水平与纹状体相比较低。与之对照，当成瘾者刚用过可卡因或处于药物渴望阶段，眶额叶处于高代谢状态且与渴望强度成正比。在动物实验中发现：在眶额叶放置的电极可以诱发稳定的自我刺激（Phillips，1979；Martin-Iverson et al，1986）。这些反应似乎也是由多巴胺调制的，因为他们可以被多巴胺受体拮抗剂阻断（Schoenbaum et al，1999），而且通过阻断中脑腹侧被盖可以减弱内侧前额叶的大脑刺激奖赏（Kofman et al，1990）；反过来眶额叶又具有反向调制作用，可卡因注入内侧前额叶可增加伏隔核的多巴胺量（Goeders & Smith，1993）。前额叶皮质通过抑制性控制调制情感和认知行为也与多巴胺有关，前额叶通过抑制伏隔核多巴胺释放来调控杏仁核活动，进而影响情感。刺激基底背侧杏仁核引起前额叶皮质和腹侧纹状体的伏隔核壳的谷氨酸释放增加。但刺激过程中，只有前额叶多巴胺释放增加，伏隔核多巴胺释放不增加。不论前额叶皮质的谷氨酸活动被抑制是位于突触前或突触后，在刺激期间伏隔核多巴胺释放均增加。而没有皮质调控时对杏仁核的刺激引起异常的行为反应，包括刺激结束后仍有重复性行为反复发生。多巴胺载体基因敲除的小鼠可卡因自我给药激活眶额叶皮质（Rocha et al，1998），而自我给药并不激活伏隔核，伏隔核被认为是滥用药物强化作用的靶点。这一研究显示眶额叶在维持自我给药中的重要性。

另外，与成瘾有关的行为如强迫性行为也与前额叶及其相关的纹状体－丘脑－眶额叶环路有密切关系。既往曾经认为成瘾的觅药行为与用药后的快感有关。但事实上，当对快感已经耐受时自我给药依然发生（Fischman et al，1985）。应当认识到成瘾的主要症状：强迫性觅药和服用药物来自于强大的内驱力。在人类，强迫症的患者发现有眶额叶和纹状体的损害（Baxter et al，1987；Modell et al，1989；Insel，1992），他们与成瘾者一样都具有行为的强迫特点。丘脑也涉及强迫行为，临床研究显示丘脑植入电极的患者有强迫性自我刺激的倾向（Schmidt et al，1981；Portenoy et al，1986）。长期用药引起的间歇多巴胺刺激导致经纹状体丘脑眶额环路引起眶额皮质破坏，这一环路涉及动机的调节（Stuss & Benson，1986），也许是这一环路的失调导致成瘾者强迫性行为和产生不顾不利后果获取和使用药物的动机。这一假设通过影像学研究显示，成瘾者纹状体、丘脑和眶额叶区域的损害得到一定程度的确认（Volkow & Fowler，2000）。一些动物试验也支持这一假设，当刺激的强化特征改变时和将刺激与强化联系时，眶额叶参与改变动物行为（Thorpe et al，1983；Rolls，1996；Schoenbaum et al，1998）。慢性用药后的纹状体功能失调时，可能参与促成了寻求自给药的强烈动机（Marsden & Obeso，1994）。影像学研究还显示眶额叶涉及强化行为和条件反射。例如，当进行与金钱奖励有关的认知任务时，眶额叶激活，否则不激活（Thut et al，1997）。一些研究成瘾药物诱发的条件反射的动物实验也认为与眶额叶有关。例如，大鼠暴露于以前接受可卡因的环境显示眶额叶激活而不是伏隔核（Brown et al，1992）。而且眶额叶损害的大鼠没有显示条件位置偏好（Isaac et al，1989）。丘脑背内侧核（包括室旁核）的类似损害也显示破坏条件性位置偏好行为（Mc. Alonan et al，1993；Young & Deutch，1998），并且减少可卡因的自我给药（Weissenborn et al，1998）。这些都是与成瘾相关的，因为药物诱发的条件反射在人类意味着药物相关刺激诱发的渴望（O'Brien et al，1998）。反过来，这种渴望是导致复吸的一个原因（McKay，1999）。

我们的结果表明了在心理渴求时，阻断眶额叶 DAD2 受体，可强化药物渴求的程度。一些研究表明在药物戒断后，脑内的 DA 系统处于一种功能低下状态，此时如全身给予 DA 激动剂可缓解成瘾戒断症状（McKay，1999；Nadal et al，2002；Kiyatkin et al，1993；Xi & Stein，1999；Dichiara & Imperato，1988）。但是根据我们的结果，DA 激动剂只给在眶额叶，对症状的缓解并无明显作用，表明这种具有缓解作用的药物其靶部位不是眶额叶，这不等于眶额叶在其中不起作用。正如我们的结果所示，阻断眶额叶 DAD2 受体，动物表现出渴求程度加剧。统观所有的结果提示：吗啡戒断后，尽管整个脑显示出了 DA 系统功能低下，但眶额叶的情况可能不是这样。这里的 DA 系统的功能可能基本正常，所以 DA 激动剂在这个部位没有明显作用。但是若是这个部位的 DA 系统受到抑制，则动物的渴求程度会加剧，表明前额叶 DA 系统确实涉及到了渴求过程。抑制该系统，会加强渴求。大脑前额叶是一块在系统发育上出现较晚的皮层，具有较为高级的功能。损伤眶额叶的动物在行为抑制、自我控制等方面均出现障碍，表明这块皮层主要起抑制性

的作用（Hof et al，1995；Schoenbaum et al，1999；Baxter et al，2000；Gallagher et al，1999），在正常状态下，抑制下位中枢的功能，比如损伤眶额叶，会导致动物产生多动，这就是眶额叶的这种运动抑制功能被解除的原因。还有在眶额叶损伤的病人中表现出嗜赌，不能控制自己的行为，表明这些人前额叶自我控制的能力也受到了影响（Breiter & Rauch，1996；Zald & Kim，1996）。根据我们的数据，眶额叶的DAD2受体可能对药物心理渴求起着抑制作用，当DAD2受体受到抑制时，可能眶额叶对吗啡渴求行为的抑制被削弱，导致动物渴求行为明显增加。

因此，我们认为单纯运用神经外科手术破坏中枢（特别是眶额叶）的方法治疗药物依赖者的心理渴求必须慎重。否则，药物依赖者的心理渴求在手术破坏中枢后不但不会消除，反而会加重药物依赖者的心理渴求程度。

参考文献：

Baxter LR，Phelps ME，Mazziotta J. 1987. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls［J］. *Arch Gen Psychiat*，**44**（3）：211－218.

Baxter MG，Parker A，Lindner CC，Izquierdo AD，Murray EA. 2000. Control of response selection by reinforcer value requires interaction of amygdala and orbital prefrontal cortex［J］. *J Neurosci*，**20**（11）：4311－4319.

Beyer CE，Steketee JD. 2000. Intra-medial prefrontal cortex injection of quinpirole，but not SKF 38393，blocks the acute motor-stimulant response to cocaine in the rat［J］. *Psychopharmacology*，**151**（2－3）：211.

Breiter HC，Rauch SL. 1996. Functional MRI and the study of OCD：From symptom provocation to cognitive-behavioral probes of cortico-striatal systems and the amygdala［J］. *Neuroimage*，**4**（3 pt 3）：127－138.

Brown EE，Robertson GS，Fibiger HC. 1992. Evidence for conditional neuronal activation following exposure to a cocaine-paired environment：Role of forebrain limbic structures［J］. *J Neurosci*，**12**（10）：4112－4121.

Carmichael ST，Price JL. 1995. Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys［J］. *J Comp Neurol*，**363**（4）：615－641.

Carr GD，White NM. 1983. Condition place preference from intra-accumbens but not intra-caudate amphetamine injections［J］. *Life Sci*，**33**：2551－2557.

Contarino A，Zanotti A，Drago F，Natolino F，Lipartiti M，Giusti P. 1997. Conditioned place preference：No tolerance to the rewarding properties of morphine［J］. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*，**355**（5）：589－594.

Dichiara G，Imperato A. 1988. Drug abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats［J］. *Proc Natl Acad Sci USA*，**85**（14）：5274－5278.

Fischman MW，Schuster CR，Javaid J，Hatano Y，Davis J. 1985. Acute tolerance development to the cardiovascular and subjective effects of cocaine［J］. *J Pharmacol Exp Ther*，**235**（3）：677－682.

Gallagher M，McMahan RW，Schoenbaum G. 1999. Orbitofrontal cortex and representation of incentive value in associative learning［J］. *J Neurosci*，**19**（1）：6610－6614.

Goeders NE，Smith JE. 1993. Intracranial cocaine self-administration into the medial prefrontal cortex increases dopamine turnover in the nucleus accumbens［J］. *J Pharmacol Exp Ther*，**265**（2）：592－600.

Goldman-Rakic PS. 1987. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behaviour by representational memory［A］. In：Plum F，Mountcastle F. Handbook of Physiology，Vol 5［M］. Washington DC：The American Physiological Society，373.

Haber SN，Kunishio K，Mizobuchi M，Lynd-Balta E. 1995. The orbital and medial prefrontal circuit through the primate basal ganglia［J］. *J Neurosci*，**15**（7 pt1）：4851－4867.

Hof PR，Mufson EJ，Morrison JH. 1995. Human orbitofrontal cortex：Cytoarchitecture and quantitative immunohistochemical parcellation［J］. *J Comp Neurol*，**359**（1）：48－68.

Insel TR. 1992. Toward a neuroanatomy of obsessive compulsive disorder［J］. *Arch Gen Psychiatry*，**49**（9）：739－744.

Isaac WL，Nonneman AJ，Neisewander J，Landers T，Bardo MT. 1989. Prefrontal cortex lesions differentially disrupt cocaine-reinforced conditioned place preference but not conditioned taste aversion［J］. *Behav Neurosci*，**103**（2）：345－355.

Kiyatkin EA，Wise RA，Gratton A. 1993. Drug- and behavior-associated changes in dopamine-related electrochemical signals during intravenous heroin self-administration in rats［J］. *Synapse*，**14**（1）：60－72.

Kofman O，McGlynn SM，Olmstead MC，Yeomans JS. 1990. Differential effects of atropine，procaine and dopamine in the rat ventral tegmentum on lateral hypothalamic rewarding brain stimulation［J］. *Behav Brain Res*，**38**（1）：55－68.

Koob GF，Bloom FE. 1988. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence［J］. *Science*，**242**（4879）：715－723.

Koob GF. 1992. Dopamine，addiction and reward［J］. *Semi Neurcsci*，**4**：139－148.

Marsden CD，Obeso JA. 1994. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease［J］. *Brain*，**117**（4）：877－897.

Martin-Iverson MT，Szostak C，Fibiger HC. 1986. 6-Hydroxydopamine lesions of the medial prefrontal cortex fail to influence intravenous self-administration of cocaine［J］. *Psychopharmacology*，**88**（3）：310－314.

Mc. Alonan GM，Robbins TW，Everitt BJ. 1993. Effects of medial dorsal thalamic and ventral pallidal lesions on the acquisition of a conditioned place preference：Further evidence for the involvement of the ventral striatopallidal system in reward-related processes［J］. *Neuroscience*，**52**（3）：605－620.

McKay JR. 1999. Studies of factors in relapse to alcohol，drug and nicotine use：A critical review of methodologies and findings［J］. *J Stud Alcohol*，**60**（4）：566－576.

Modell JG，Mountz JM，Curtis G，Greden J. 1989. Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive compulsive disorder［J］. *Neuropsychiat*，**1**：27－36.

Mohammad RZ，Elaheh MA. 1999. Effects of GABAergic system on

naloxone-induced jumping in morphine-dependent mice [J]. *Eur J Pharmacol*, **381** (2-3): 129-133.

Nadal R, Armario A, Janak PH. 2002. Positive relationship between activity in a novel environment and operant ethanol self-administration in rats [J]. *Psychopharmacology* (Berlin), **162** (3): 333-338.

Nelson CA. 1995. The ontogeny of human memory: A cognitive neuroscience perspective [J]. *Dev Psychol*, **31**: 723-728.

Oades RD, Halliday GM. 1987. Ventral tegmental (A10) system: Neurobiology. 1. Anatomy and connectivity [J]. *Brain Res*, **434** (2): 117-165.

O'Brien CP, Childress AR, Ehrman R, Robbins SJ. 1998. Conditioning factors in drug abuse: Can they explain compulsion [J]. *J Psychopharmacol*, **12** (1): 15-22.

Paxinos G, Watson C. 1986. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 2d ed [M]. Sydney: Academic Press.

Phillips AG. 1979. Enhancement and inhibition of olfactory bulb self-stimulation by odours [J]. *Physiol Behav*, **5** (10): 1127-1131.

Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. 1996. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs [J]. *Nature*, **382** (6588): 255-257.

Portenoy RK, Jarden JO, Sidtis JJ, Lipton RB, Foley KM, Rottenberg DA. 1986. Compulsive thalamic self-stimulation: A case with metabolic, electrophysiologic and behavioral correlates [J]. *Pain*, **27** (3): 277-290.

Ray JP, Price JL. 1993. The organization of projections from the mediodorsal nucleus of the thalamus to orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys [J]. *J Comp Neurol*, **337** (1): 1-31.

Robinson TE, Berridge KC. 1993. The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction [J]. *Brain Res Rev*, **18** (3): 247-291.

Rocha BA, Fumagalli F, Gainetdinov RR, Jones SR, Ator R, Giros B, Miller GW, Caron MG. 1998. Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice [J]. *Nature Neurosci*, **1** (2): 132-137.

Rolls ET. 1996. The orbitofrontal cortex [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **351** (1346): 1433-1443.

Schmidt B, Richter-Rau G, Thoden U. 1981. Addiction-like behavior with continuous self-stimulation of the mediothalamic system [J]. *Arch Psychiat Nervenkr*, **230** (1): 55-61.

Schmidt HH, Gagne GD, Nakane M, Pollock JS, Miller MF, Murad F. 1992. Mapping of neural nitric oxide synthase in the rat suggests frequent co-localization with NADPH diaphorase but not with soluble guanylyl cyclase, and novel paraneural functions for nitrinergic signal transduction [J]. *J Histochem Cytochem*, **40** (10): 1439-1456.

Schoenbaum G, Chiba AA, Gallagher M. 1999. Neural encoding in orbitofrontal cortex and basolateral amygdala during olfactory discrimination learning [J]. *Neuroscience*, **19** (5): 1876-1884.

Schoenbaum G, Chiba AA, Gallagher M. 1998. Orbitofrontal cortex and basolateral amygdala encode expected outcomes during learning [J]. *Nature Neurosci*, **1** (2): 155-159.

See RE, Kruzich PJ, Grimm JW. 2001. Dopamine, but not glutamate, receptor blockade in the basolateral amygdala attenuates conditioned reward in a rat model of relapse to cocaine-seeking behavior [J]. *Psychopharmacology* (Berl), **154** (3): 301-310.

Silva LR, Amitai Y, Connors BW. 1991. Intrinsic oscillations of neocortex generated by layer 5 pyramidal neurons [J]. *Science*, **251** (4992): 432-435.

Stuss DT, Benson DF. 1986. The Frontal Lobes [M]. New York: Raven Press.

Thorpe SJ, Rolls ET, Madison S. 1983. The orbitofrontal cortex: Neuronal activity in the behaving monkey [J]. *Exp Brain Res*, **49** (1): 93-115.

Thut G, Schultz W, Roelcke U, Nienhusmeier M, Missimer J, Maguire RP, Leenders KL. 1997. Activation of the human brain by monetary reward [J]. *Neuro Rep*, **8** (5): 1225-1228.

Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Hitzemann R, Dewey S, Bendriem B, Alpert R, Hoff A. 1991. Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal [J]. *Am J Psychiatry*, **148** (5): 621-626.

Volkow ND, Hitzemann R, Wang GJ, Fowler JS, Wolf AP, Dewey SL, Handlesman L. 1992. Long-term frontal brain metabolic changes in cocaine abusers [J]. *Synapse*, **11** (3): 184-190.

Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ. 1996. Cocaine addiction: Hypothesis derived from imaging studies with PET [J]. *J Addict Dis*, **15** (4): 55-71.

Volkow ND, Fowler JS. 2000. Addiction, a disease of compulsion and drive: Involvement of the orbitofrontal cortex [J]. *Cereb Cortex*, **10** (3): 318-325.

Weissenborn R, Whitelaw RB, Robbins TW, Everitt BJ. 1998. Excitotoxic lesions of the mediodorsal thalamic nucleus attenuate intravenous cocaine self-administration [J]. *Psychopharmacology* (Berlin), **140** (2): 225-232.

Wichelgren I. 1997. Getting the brain attention [J]. *Science*, **278** (5335): 35-37.

Wise RA, Bozarth MA. 1987. A psychomotor stimulant theory of addiction [J]. *Psycho Rev*, **94** (4): 469-492.

Wise RA. 1996. Neurobiology of addiction [J]. *Curr Opin Neurobiol*, **6** (2): 243-251.

Xi ZX, Stein EA. 1999. Baclofen inhibits heroin self-administration behavior and mesolimbic dopamine release [J]. *Pharmacol Exp Ther*, **290** (3): 1368-1374.

Young CD, Deutch AY. 1998. The effects of thalamic paraventricular nucleus lesions on cocaine-induced locomotor activity and sensitization [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, **60** (3): 753-758.

Zald DH, Kim SW. 1996. Anatomy and function of the orbital frontal cortex, Ⅰ: Anatomy, neurocircuitry; and obsessive-compulsive disorder [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **8** (7): 125-138.